

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO EM HIPERTENSÃO ARTERIAL

EDWARD D. FROHLICH
New Orleans, USA

“O futuro é agora”

Há apenas alguns anos, nos perguntávamos qual seria a ligação com o ser humano, ao lermos os relatórios sobre os estudos experimentais com o sistema renina-angiotensina (SRA). No entanto, ocorreu uma transferência de conhecimentos muito rápida dos laboratórios de química¹ para a síntese de drogas novas e para seu uso clínico, no tratamento de moléstias cardiovasculares.

Estas novas drogas inibidoras da enzima de conversão são úteis no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca.

A Figura 1 mostra a cascata da angiotensina II, que se converte através da ação de uma enzima conversora em octapeptídeo (Angiotensina II) e depois em septapeptídeo (Angiotensina III), que alguns estudos têm demonstrado também poder estimular a produção de aldosterona. A angiotensina II apresenta efeitos específicos e diretos: constrição de músculos arteriais, liberação de aldosterona da córtex e de catecolaminas da medula suprarrenal e ação intracerebral; ocorrem interações com mecanismos neurológicos, renais, cardíacos e em outros centros. Há, portanto, interação local da angiotensina, o que produzirá outros efeitos com os demais agentes humorais.

Angiotensinogênio	(substrato)
Renina	
Angiotensina I	(decapeptídeo)
Enzima de Conversão	
Angiotensina II	(octapeptídeo)
Angiotensina III	(septapeptídeo)

Fig. 1—Cascata do sistema renina-angiotensina

Ochsner Medical Foundation

Correspondência: Edward D. Frohlich. 1516, Jeffers Highway, New Orleans—Louisiana, 70121. Tradução autorizada pelo autor da palestra proferida no XIII Congresso Interamericano de Cardiologia e XLV Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina podem reduzir a pressão arterial em pacientes anéfricos. Por isso, podem ser utilizados na hipertensão arterial essencial ou em outras formas de hipertensão com reninemia baixa². Deve-se, também, lembrar da dissociação dos efeitos hemodinâmicos e estruturais produzidos por estas drogas. Finalmente, evidenciou-se papel modulador local do SRA, juntamente com outros sistemas humorais. No Quadro I estão relacionados os órgãos onde o SRA foi encontrado na sua totalidade (com todos seus componentes dentro das células destes sistemas). Deve haver uma razão para sua presença, embora ainda não se saiba explicar estes diferentes fenômenos. Temos certeza que os efeitos do SRA local serão melhor entendidos conforme forem detectadas moléstias correlacionadas com a forma pela qual o sistema opera.

QUADRO I—Locais de ação da Angiotensina II

1. Musculatura lisa arteriolar
2. Cortex adrenal (aldosterona)
3. Medula adrenal (catecolaminas)
4. Cérebro (por exemplo, área postrema, centro da sede)
5. Terminações nervosas pós-ganglionares
6. Rins
7. Coração
8. Interações com outros agentes humorais

Os chamados agentes endócrinos, como já é de conhecimento, apresentam ação à distância. Mais recentemente, surgiram os conceitos de ação autócrina ou intrácrina (ação dentro da própria célula) e parácrina (ação ao redor das células produtoras). No Quadro II estão relacionadas estas ações da angiotensina. Como exemplo, a angiotensina II é gerada a partir de seu substrato para secreção geral, porém, deve apresentar algum efeito dentro da célula muscular lisa, que influencia a resistência vascular.

Estas substâncias interagem com outros agentes humorais nos rins ou em ramos nervosos. Recentemente, tem sido discutido que a interação do SRA com a cininas e as prostaciclina poderia explicar porque este tipo de agente terapêutico teria como efeito retardado a redução da resistência Deriférica.

QUADRO II—Ações da Angiotensina

- A — Endócrina**
1. Liberação de Aldosterona
 2. Musculatura Lisa Vasculare
 3. Cerebral (por exemplo, centro da sede)
 4. Medular Adrenal
 5. Outros
- B — Autócrina**
1. Musculatura Lisa Vasculare
 2. Cerebral
 3. Miócitos Cardíacos
 4. Hepática
 5. Esplênica
 6. Glândulas Salivares
- C — Parácrina**
1. Renal
 - cininas
 - prostaglandinas
 2. Neural
 - medula
 - terminações nervosas pós-ganglionares

A seguir, analisaremos um composto desta classe terapêutica utilizado no tratamento de um grupo de pacientes com hipertensão arterial³. A Tabela I demonstra alguns efeitos hemodinâmicos do uso de lisinopril, por um período de 12 semanas em portadores de hipertensão arterial essencial leve a moderada ou grave. Observa-se redução da pressão arterial média persistente no período estudado, devida em parte à redução da resistência periférica. Nota-se que a frequência cardíaca não aumentou. Esta droga não inibe o sistema nervoso simpático. Talvez seus efeitos locais sejam decorrentes da interação do SRA com alterações nos receptores da norepinefrina. Os dados obtidos evidenciaram ainda redução significativa do débito cardíaco (DC). Este achado é totalmente diferente do que se observa na insuficiência cardíaca, quando o DC pode aumentar por modificação da pós-carga. Talvez haja também alguns efeitos cardíacos diretos.

TABELA I—Efeitos hemodinâmicos sistêmicos com o uso de lisinopril

Índice	Controle	12 semanas
Pressão arterial média (mmHg)	105	91*
Frequência cardíaca (bpm)	64	64
Índice cardíaco (l/min/m ²)	3,06	2,68*
Índice sistólico (ml/m ²)	48	42*
Resistência periférica total (u)	46	35*

* diferença estatisticamente significativa

Na Tabela II podem-se observar os efeitos hemodinâmicos regionais: a resistência vascular renal diminui significativamente enquanto ocorre aumento do fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular permanece inalterada. Como resultado, a fração de filtração diminui significativamente. Este é um fator importante, pois evita a hiperfiltração continuada de longa duração, que pode ace-

lerar a esclerose glomerular quando se utilizam drogas que aumentam o fluxo sanguíneo renal.

TABELA II - Alterações hemodinâmicas regionais com o uso de lisinopril

	Controle	12 semanas
Renal		
Fluxo Sanguíneo (ml/min)	861	1053*
Resistência Vascular (U)	14	9
Taxa de Filtração Glomerular (ml/min)	123	111
Fração de Filtração (%)	24	18*
Esplâncico		
Volume Sanguíneo (ml/min)	827	604*
Resistência Vascular (U)	14	16

* diferença estatisticamente significativa

Observa-se também que, enquanto o fluxo sanguíneo aumenta em um órgão, para o outro diminui. Isto é importante para entender o que ocorre no SRA. Efeitos preferenciais sobre certas circulações, podem ser diferentes quando se consideram hipertensão arterial e insuficiência cardíaca.

Na Tabela III estão demonstrados alguns efeitos humorais importantes. Nota-se que o volume intravascular não se expandiu à medida que a pressão arterial diminuiu, como costuma ocorrer com a hidralazina, minoxidil ou outras drogas vasodilatadoras. Os níveis de epinefrina, norepinefrina e dopamina circulantes não aumentaram reflexamente. Outrossim a atividade de renina plasmática aumenta por mecanismo de "feed-back" por inibição da produção de angiotensina e consequentemente de aldosterona.

TABELA III — Volume plasmático e fator humoral

Índice	Controle	12 semanas
Volume plasmático(ml)	3332	3423
Norepinefrina (pg/ml)	178	179
Epinefrina (pg/ml)	25	26
Dopamina (pg/ml)	17	15
Atividade de renina plasmática	2,8	14,9*
Aldosterona (mg/dl)	9,35	5,71*
ECA (unidade)	26,9	1,7*

* diferença significativamente estatística

Na Tabela IV estão mostradas as alterações ecocardiográficas no decorrer do estudo. A massa ventricular esquerda apresentou decréscimo significativo. O mesmo ocorreu com a espessura da parede septal que se reduziu em 1 mm, representando real diminuição da massa do coração. Não se observaram variações compensatórias da fração de ejeção, no encurtamento regional das fibras ou da velocidade de encurtamento circunferencial das fibras. Como resultado destas alterações, ocorreu diminuição do trabalho do ventrículo esquerdo, ou seja, do estresse produzido pela pressão arterial elevada.

TABELA IV—Variações ecocardiográficas com o uso de lisinopril

Índice	Controle	12 semanas
Índice de massa do VE	124	109*
Espessura da parede septal (mm)	12,7	11,7*
Espessura da parede posterior do VE (mm)	9,9	9,5
Fração de ejeção (%)	68	67
Encurtamento regional das fibras (%)	38	37
Encurtamento circunferencial (circ/s)	1,25	1,15
Tensão sistólica final da parede ventricular (10 ³ dina/cm ²)	44	38*

* diferença estatisticamente significativa
VE = ventrículo esquerdo

No Quadro III estão relacionadas as evidências sobre a dissociação dos efeitos hemodinâmicos e estruturais do SRA. Há efeitos de curto prazo, como redução da pressão arterial sem necessariamente ocorrer involução da hipertrofia ventricular esquerda. Por outro lado pode ocorrer redução da massa ventricular esquerda, em animais de experimentação, tanto em corações normotensos quanto em hipertensos. Há, portanto, fortes indícios de que estas alterações sejam obtidas pela participação do SRA em miócitos intracardíacos⁴. Estas evidências são obtidas não apenas com lisinopril mas também com outras substâncias desta classe como captopril⁵. Posteriormente, poderemos observar que a massa ventricular direita também pode sofrer regressão.

QUADRO III—Evidências sobre a dissociação de efeitos hemodinâmicos e estruturais do sistema renina-angiotensina.

1. Efeitos a curto prazo sobre a hipertrofia ventricular esquerda independentes das ações hemodinâmicas
2. Redução da massa do ventrículo esquerdo em corações normotensos (sem efeitos hemodinâmicos)
3. Redução da massa do ventrículo direito
4. Dissociação da redução da massa cardíaca e aórtica
5. Interação local do sistema renina-angiotensina com protooncogênese e outros fatores mitogênicos.

No Quadro IV são apresentadas as implicações dos efeitos intramiocíticos cardíacos, inclusive diminuição da reestenose de enxertos coronários com uso de inibidores da enzima de conversão, como recentemente demonstrado.

Finalmente, ocorrem efeitos hemodinâmicos sistêmicos renais preferenciais^{6,7} e em conjunção com outras circulações. Há implicações sobre a hipertrofia, hiperplasia e na relação da massa cardíaca com o colágeno, o que suscita uma interferência importante do SRA, por exemplo, sobre a remodelação miocárdica após infarto do miocárdio.

Há muito ainda a se aprender sobre os SRA e suas substâncias inibidoras. A sua importância pode ser atestada pelos estudos em andamento em todo o mundo sobre este papel importante do SRA sobre não só na hipertensão arterial como em outras moléstias cardiovasculares.

QUADRO IV—Implicações dos efeitos intramiocíticos cardíacos do sistema renina-angiotensina

Hemodinâmica (endócrina, autócrina, parácrina)	Estrutural	Outros
<ul style="list-style-type: none"> • miocárdio • coronariano • sistêmico • remodelação 	<ul style="list-style-type: none"> • hipertrofia • hiperplasia • relação músculo/colágeno • fatores mitogênicos 	<ul style="list-style-type: none"> • ritmicidade • reflexos cardíacos • funções moduladoras parácrinas • fatores de crescimento farmacológico (por exemplo, inotrópico) • funções autócrinas—parácrinas (NE e outros peptídeos) • desempenho (capacidade de bombeamento).

NE—norepinefrina

REFERÊNCIAS

1. Ferreira SH, Greene LJ, Alabaster VA et al—Activity of various fractions of bradykinin potentiating factor against angiotensin I converting enzyme. *Nature*: 1970; 225: 379-80.
2. Zusman RM—Renin and non-renin-mediated antihypertensive actions of converting enzyme inhibitors. *Kidney International*: 1984;25: 969-83.
3. Frohlich ED, Garavaglia GE, Messerli FH, Nunez BD, Schnieder RE—Immediate and short-term cardiovascular effects of a new converting enzyme inhibitor (lisinopril) in essential hypertension. *Am J Cardiol*: 1988; 62: 912-6.
4. Robertson A, Khairaliak P—Angiotensin II: Rapid localization in nuclei of smooth and cardiac muscle. *Science*: 1971; 172: 1138-9.
5. Sen S, Tarazi R, Bumpus F—Effect of converting enzyme inhibitor (SQ 14, 225) on myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*: 1980; 2:169-76.
6. Hollenberg N—Renal response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Cardiol*: 1982 49; 1425-9.
7. Navar L, Rosivall L—Contribution of the renin-angiotensin system to the control of intrarenal hemodynamics. *Kidney Int*: 1984; 25: 857-68.